

SUSTAINED RELEASE PREPARATION

Publication number: JP7089876 (A)

Publication date: 1995-04-04

Inventor(s): KAMINUMA TOSHIHIKO; EHAMA RITSUKO; TAJIMA MASAHIRO; BABA TAKAAKI;
WATABE KAZUO +

Applicant(s): SHISEIDO CO LTD +

Classification:

- international: **A61K38/00; A61K38/23; A61K47/12; A61K47/34; A61K47/38; A61K47/44;
A61K9/00; A61K38/00; A61K38/23; A61K47/12; A61K47/34; A61K47/38;
A61K47/44; A61K9/00;** (IPC1-7): A61K38/00; A61K38/23; A61K47/12; A61K47/34;
A61K47/38; A61K47/44; A61K9/00

- European:

Application number: JP19930265341 19930920

Priority number(s): JP19930265341 19930920

Abstract of JP 7089876 (A)

PURPOSE:To provide a sustained release preparation capable of arbitrarily controlling the release of a drug. **CONSTITUTION:**This sustained release preparation is produced by using crystalline cellulose and eudragit as a carrier and compounding the carrier with a physiologically active substance.

.....
Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-89876

(43) 公開日 平成7年(1995)4月4日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/38	B			
9/00	D			
	G			

A 6 1 K 37/ 02

37/ 30

審査請求 未請求 請求項の数 6 書面 (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-265341

(22) 出願日 平成5年(1993)9月20日

(71) 出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72) 発明者 上沼 敏彦

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株

式会社資生堂第1リサーチセンター内

(72) 発明者 江浜 律子

東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会

社資生堂内

(72) 発明者 田島 正裕

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株

式会社資生堂第1リサーチセンター内

(74) 代理人 弁理士 田中 幸重

最終頁に続く

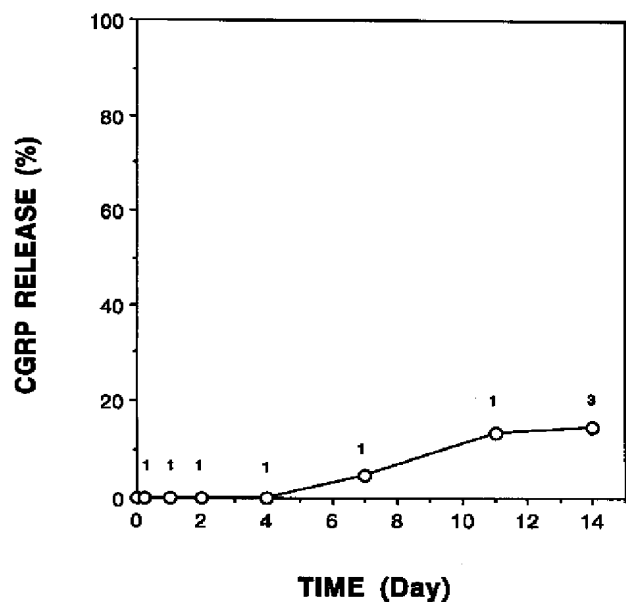
(54) 【発明の名称】 徐放性製剤

(57) 【要約】

【目的】 薬物の放出を任意に調節できる徐放性製剤を提供する。

【構成】 結晶セルロースとオイドラギットを担体として含み、これに生理活性物質を配合してなる徐放性製剤。

図 1



【特許請求の範囲】

【請求項1】 結晶セルロース、オイドラギットを含む担体に生理活性物質を含有せしめてなることを特徴とする徐放性製剤。

【請求項2】 脂肪酸、ろう類および／または油脂類を加えてなる請求項1に記載の徐放性製剤。

【請求項3】 生理活性物質が生理活性ペプチドである請求項1ないし2に記載の徐放性製剤。

【請求項4】 生理活性ペプチドがカルシトニン遺伝子関連ペプチドである請求項3に記載の徐放性製剤。

【請求項5】 油脂が硬化油である請求項2に記載の徐放性製剤。

【請求項6】 脂肪酸がステアリン酸である請求項2に記載の徐放性製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は結晶セルロース、オイドラギットを含む担体に生理活性物質を含有せしめた徐放性製剤に関する。更には脂肪酸、ろう類および／または油脂類を加えることによって徐放速度を調整することができる製剤でもある。特にこの製剤を体内に埋め込むことにより、静脈内投与や局所投与等によっては治療効果の期待できない病態に対し効果を示すことの出来る体内埋め込み型の徐放性製剤、具体的には脳内埋め込み型の徐放性製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】医薬品を生体内に投与した場合に、生体内での医薬品の溶出を制御し、吸収を調節する徐放性製剤は古くから検討されている。例えば薬物を種々の被膜で被覆する方法、あるいは薬物をワックスまたは高分子のマトリックス中に包含させる方法等が知られている。

【0003】そして、脳内疾患治療における静脈内薬物投与は血液脳関門により脳内への薬物の移行が妨げられている。また、脳内への薬物直接投与方法としては手術時にカテーテルを留置して脳内に持続的に薬物を送る方法があるが装置が高価である上に感染の危険性も大であるため信頼性のある方法とは言い難い。

【0004】また、クモ膜下出血後に起こる遅発性脳血管▲れん▼縮では病態が遅れて発症する上に持続的であるために薬物投与にカテーテルを挿入する方法や静脈内に継続投与する方法が用いられている。しかしながら、今迄確実な治療効果を得る方法は開発されていないのが現状である。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】このような状況において、薬物放出開始時期とその放出期間が調整できる製剤、例えば投与後1■以上経過後薬物放出が開始され、しかも薬物放出が5■以上もの長期にわたって持続するような製剤は投与■数を減らす上で好ましいが、いままでは存在しなかった。キチンおよび／またはキトサンと

カルボキシビニルポリマーを利用した徐放性担体が提案されているが、これは天然物を原料とするために、原料の調達の確実性に欠ける難点がある。そしてその効果も投与後3時間程で表れ、しかも1■も持続しないため、効果の調節には物足りないものである。上記の事情からわかるように原料の入手が確実で、簡単に調整できかつ十分な徐放性が得られ、しかも放出開始時期を調節でき、しかも長期にわたって薬物を放出することのできる徐放性製剤の開発が望まれていた。

10 【0006】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らが鋭意研究した結果、結晶セルロースとオイドラギットを含む担体を製剤化すれば良好な徐放性が得られることを見出した。これに脂肪酸、ろう類および／または油脂類を加えれば薬物の徐放速度をいかようにも（遅くにも速くにも）調整でき、その上薬物の放出が10■以上にもわたって可能とすることができることが判明し、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明によれば、

20 1 結晶セルロース、オイドラギットを含む担体に生理活性物質を含有せしめてなることを特徴とする徐放性製剤、

2 脂肪酸、ろう類および／または油脂類を加えてなる1に記載の徐放性製剤、

3 生理活性物質が生理活性ペプチドである1ないし2に記載の徐放性製剤、

4 生理活性ペプチドがカルシトニン遺伝子関連ペプチドである3に記載の徐放性製剤、

5 油脂が硬化油である2に記載の徐放性製剤、

30 6 脂肪酸がステアリン酸である2に記載の徐放性製剤、が得られる。

【0008】本発明において用いられる結晶セルロースの配合量は制限的ではなく、放出開始時間及び放出持続時間を考慮して定められるが、一般的に10重量%－90重量%、好ましくは40重量%－80重量%である。

【0009】オイドラギットとはポリアクリル酸のエステル誘導体の一種であるが、この種類に属する全てのオイドラギットが使用可能である。オイドラギットを加えることによって生理活性物質の結晶セルロースへの過剰な吸着を防ぎ、効率的に徐放させることができる。オイドラギットの使用量は本発明の■的を達成するための量であればよいので制限的ではないが、一般的には0.01重量%－10重量%、好ましくは0.1重量%－5重量%である。

【0010】脂肪酸としてはステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、イソステアリン酸、パルミチン酸、ベヘニン酸等の炭素数12－22の化合物で、飽和または不飽和のカルボン酸である。それらのうちステアリン酸が好ましい。その配合量は制限的ではなく、これも放出開始時間及び放出持続時間を考慮して定められ、一般

的に1重量%～30重量%、好ましくは10重量%～25重量%である。

【0011】油脂としては硬化油、カカオ脂、牛脂、豚脂等が用いられる。それらのうち、硬化油が好ましい。そしてその配合量は制限的ではなく、これも放出開始時間及び放出持続時間を考慮して定められ、一般的に1重量%～30重量%、好ましくは10重量%～25重量%である。

【0012】ろう類としては蜜ろう、カルウナバロウ、血ろう等が用いられる。そしてその配合量は制限的ではなく、これも放出開始時間及び放出持続時間を考慮して定められ、一般的に1重量%～30重量%、好ましくは10重量%～25重量%である。

【0013】生理活性物質としてはなんら制限されないが、例えばアドレナリン、アブシジン酸、アルギニンバソトシン、アンギオテンシノーゲン、アンギオテンシン、アンギオテンシンI変換酵素、胃液分泌抑制ポリペプチド、インシュリン、インシュリン様成長因子、S因子、エリスロポエチン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、黄体ホルモン、オキシトシン、2

一オクチルγ-プロモアセトアセテート、オータコイド、ガストリン、ガストリン分泌促進ペプチド、【0014】ガストロン、活性型ビタミンD₃、カリジン、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、キニノーゲン、胸腺ホルモン、グルカゴン、グルココルチコイド、血管作用性小腸ペプチド、血漿カリクレイン、血清因子、血糖上昇ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、甲状腺ホルモン、黒色素胞刺激ホルモン、黒色素胞刺激ホルモン放出ホルモン、黒色素胞刺激ホルモン放出抑制ホルモン、コ

ルチコトロピン様薬ペプチド、ウロキナーゼ、【0015】コレスistキニンオクタペプチド、コレスistキニンテトラペプチド、コレスistキニンバリアント、コレスistキニン-12、コレスistキニンパンクレオチミン、コレスistキニン、細胞増殖因子、サブスタンスP、雌性ホルモン、脂肪動員ホルモン、纖毛膜性生殖腺刺激ホルモン、神経成長因子、腭ポリペプチド、生殖腺刺激物質、生殖腺刺激ホルモン、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、セクレチン、セルレイン、セロトニン、腺維芽細胞成長因子、

【0016】腺性カリクレイン、ソマトスタチン、ソマトメジンA、B、体色黒化・赤化ホルモン、胎盤性ラクトゲン、チモシン、チモポイエチン、チログロブリン、トラウマチン酸、内皮細胞成長因子、軟体動物性心臓興奮性神経ペプチド、ニューロテンシン、妊馬血清性生殖腺刺激ホルモン、脳ホルモン、ノルアドレナリン、バソプレッシン、発情ホルモン、ヒスタミン、表皮細胞成長因子、副甲状腺ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン放出因子、副腎皮質ホルモン、

【0017】PACAP、ブラジキニン、ブラジキニン

様ペプチド、プロインシュリン、プロオピオメラノコルチン、プロスタグランジン、プロPTH、プロラクチン、プロラクチン放出ホルモン、プロラクチン放出抑制ホルモン、フロリゲン、閉経婦人尿生殖腺刺激ホルモン、ボンベジン、マキサディラン、ミネラルコルチコイド、明順応ホルモン、メチオニルリジルブラジキニン、1-メチルアデニン、メラトニン、モチリン、雄性ホルモン、利尿ホルモン、リポトロピン、レニン、レラクシン、濾胞成熟ホルモン等が用いられる。

10 【0018】その配合量は使用薬物と使用量によりこととなるが、一般的に0.0001重量%～30重量%である。

【0019】製剤化にあたっては、公知のあらゆる製剤技術が適用できる。そしてそのまま製剤化してもよいが、従来公知の崩壊調整剤、安定剤、抗酸化剤、湿潤剤、結合剤、滑沢剤等を加え、錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤等に製剤化する。

20 【0020】かくして得られる生理活性物質含有徐放性製剤は体内、例えば、脳内に埋め込んで使用することができる画期的な製剤であるが、従来における経口投与、経腸投与等の方法にも用いられる。

【0021】本発明の製剤は、剤型が崩壊することなく薬剤のみが徐放されるという特徴を有している。

【0022】

【実施例】以下に実施例をあげて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより制限されるものではなく、当業者において行われる変法、改良法も本発明の範囲内に含まれることを理解しなければならない。

【0023】[実施例1] 徐放性製剤の製造(I)

30 0.4%カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)溶液2.5g(CGRP10mgに相当)と13gのオイドラギットを加えて混合し、次に結晶セルロース87gを加える。これらを十分混合した後、KBr錠剤成型器(150kg、1分)で直径13mmの平板錠剤を製造した。

【0024】[実施例2] 徐放性製剤の製造(II)

40 ステアリン酸17gと硬化油(水添ヒマシ油)17gを混合し、これに0.4%カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)溶液2.0g(CGRP8mgに相当)と0.3gのオイドラギットL30D-55を加えて混合し、次に結晶セルロース66gを加える。これらを十分混合した後、KBr錠剤成型器(150kg、1分)で直径13mmの平板錠剤を製造した。

【0025】[実施例3] 薬物放出試験(I)

ハルトマン液5mlを15ml容チューブに無菌的に入れる。その後、実施例1に得た錠剤を同様に無菌的に入れ、37℃、120rpmで振とうする。1、2、4、7、11、14分毎にサンプリングして高速液体クロマトグラフィーにて定量することにより薬剤放出量を求めた。その結果を図1に示す。

5

【0026】■中の番号は製剤の崩壊状態を示し、その意味は以下のとおりである。

崩壊状態1：変化なし。

2：20%の膨潤がみられる。

3：小さな亀裂がはいる。

4：大きな亀裂がはいる。

5：粉々になる。

【0027】〔実施例4〕 薬物放出試験 (II) *

検出器：UV 214nm

流速：1.5 ml/min

移動層：A：0.1% TFA

B：0.085% TFA / アセトニトリル

Bの初濃度20%で20分間で60%まで直線的に濃度を変化させる。

カラム：資生堂製 CAPCELL PAK SG300 (6mm×35mm)

装置：島津製作所 LC-6AD

【0030】

【発明の効果】本発明にかかる結晶セルロース、オイドラギットを含む担体に生理活性物質を含有せしめた徐放性製剤、特に更に脂肪酸、ろう類および／または油脂類を加えた製剤は製造が容易で、放出開始時間と放出期間が調整できる優れた徐放活性を有する。 ※

* 実施例3と同様にして、実施例2の製剤の放出試験を行った。その結果を■2に示す。なお、番号の意味は前記に同じである。

【0028】高速液体クロマトグラフィー条件は以下のとおりである。

【0029】

【外1】

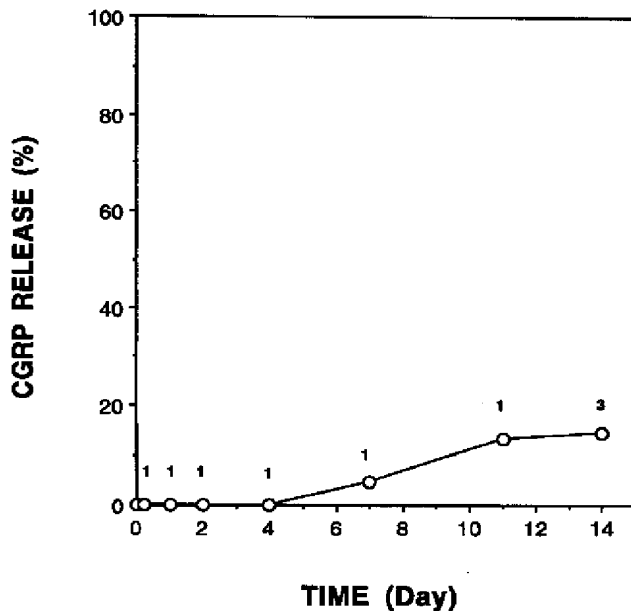
※【■面の簡単な説明】

【■1】実施例1の製剤のCGRPの経時的検出%を示す■である。

【■2】実施例2の製剤のCGRPの経時的検出%を示す■である。

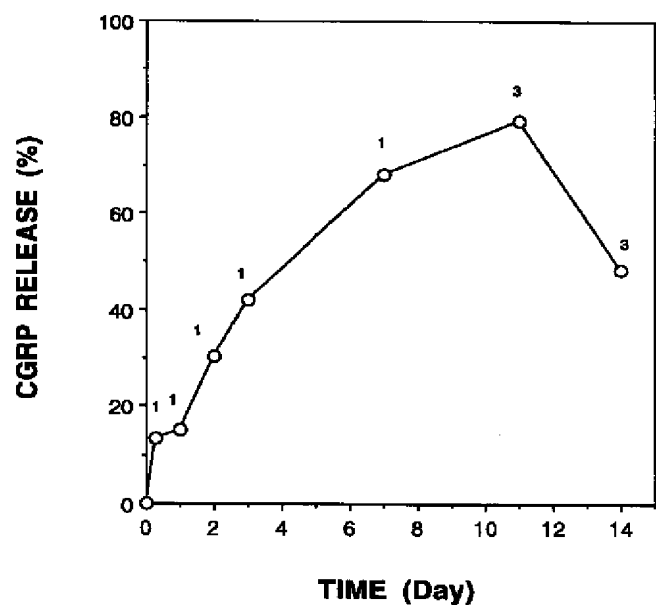
【■1】

図1



【■2】

図2



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	38/00			
	38/23			
	47/12	C		
	47/34	C		
	47/44	C		
(72)発明者	馬場 隆明		(72)発明者	渡部 一夫
	神奈川県横浜市金沢区福浦2丁目12番1号			神奈川県横浜市金沢区福浦2丁目12番1号
	株式会社資生堂第2リサーチセンター内			株式会社資生堂第2リサーチセンター内